

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЙ КОМПОНЕНТ *NIGELLA SATIVA* ТИМОХИНОН ИНДУЦИРУЕТ ГИБЕЛЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ЧЕРЕЗ МИТОХОНДРИАЛЬНО-ОПОСРЕДОВАННЫЙ ПУТЬ

Мартинovich Г.Г.¹, Мартинovich И.В.¹, Вчерашняя А.В.¹, Шадыро О.И.², Черенкевич С.Н.¹

¹Кафедра биофизики Белорусского государственного университета

²Кафедра радиационной химии и химико-фармацевтических технологий
Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

Поиск и разработка эффективных средств и технологий регуляции биологических электрон-транспортных процессов является актуальной задачей современной медицинской биофизики. Эффективными регуляторами электрон-транспортных процессов в живых системах являются *para*-бензохиноны и их производные. Ряд природных и синтетических *para*-бензохинонов проявляют противовирусную, противовоспалительную и противоопухолевую активность. К таким высокоэффективным биорегуляторам относится тимохинон (2-изо-пропил-5-метил-1,4-бензохинон), основной компонент эфирного и нелетучего масла черного тмина (*Nigella sativa*), проявляющий высокую противоопухолевую активность. Однако механизмы действия хинона в биологических системах, определяющие его противоопухолевый эффект, остаются не изученными. В данной работе нами исследовано влияние тимохинона на пролиферативную активность опухолевых клеток и роль редокс-зависимых сигнальных механизмов в реализации отклика опухолевых клеток на его действие.

В работе использовали клетки карциномы гортани человека линии HEp-2. Оценку внутриклеточной продукции активных форм кислорода (АФК) проводили на основе анализа скорости окисления флуоресцентного зонда карбоксиметил-2',7'-дихлордигидрофлуоресцеина (CM-H₂DCF) эндогенными окислителями. Мониторинг изменений митохондриального мембранного потенциала проводили с использованием этилового эфира тетраметилродамина (TMRE).

В результате исследования установлено, что при введении тимохинона в культуру клеток линии HEp-2 дозозависимо угнетается их рост (рис. 1а). При действии хинона в клетках наблюдается кратковременное усиление внутриклеточной продукции АФК. Затем продукция АФК в клетках снижается (рис. 1б). Величина скорости окисления CM-H₂DCF на первой стадии при действии тимохинона не изменяется при увеличении концентрации агента. С другой стороны, при росте концентрации

тимохинона снижение внутриклеточной продукции АФК, индуцируемое агентом, увеличивается.

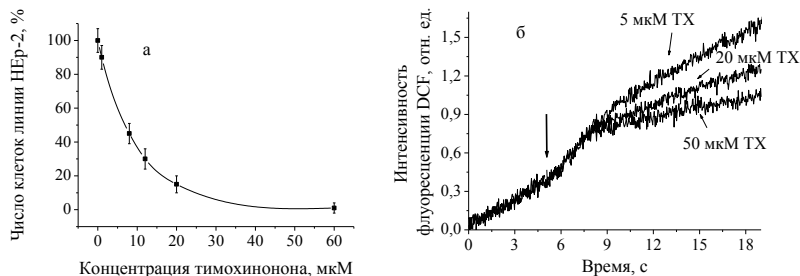


Рисунок 1 – Влияние тимохинона (TX) на рост клеток (а) и продукцию внутриклеточных АФК (б)

Ранее нами было показано, что эндогенная продукция АФК в клетках карциномы гортани человека осуществляется с участием митохондриальных оксидоредуктаз и НАДФН-оксидазы. В данной работе обнаружено, что уменьшение продукции АФК при действии тимохинона в клетках сопровождается снижением митохондриального мембранного потенциала, что указывает на участие агента в регуляции продукции АФК в митохондриях. Нами также показано, что ингибитор открытия пор высокой проводимости циклоспорин А блокирует токсическое действие хинона. По-видимому, тимохинон в результате окисления сульфгидрильных групп адениннуклеотидного транспортера индуцирует открытие пор высокой проводимости и запуск программы митохондриально-опосредованного апоптоза. Открытие пор высокой проводимости, в свою очередь, приводит к снижению митохондриального мембранного потенциала, что вызывает уменьшение продукции АФК в клетках.

Таким образом, при действии тимохинона в опухолевых клетках в результате локального повышения продукции АФК наблюдается индукция митохондриально-опосредованного пути гибели клеток, что делает перспективным дальнейшее исследование тимохинона в качестве противоопухолевого препарата.